

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Kandidát **Mgr. Lukáš Hroch**

Školitel **doc. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D.**

Název disertační práce **Inhibitory mitochondriálních enzymů jako potenciální léčiva Alzheimerovy nemoci**

V roce 2015 bylo postiženo demencí přes 50 milionů lidí po celém světě. Je odhadováno, že k roku 2050, číslo lidí postižených demencí vzroste až k 130 milionům. Alzheimerova nemoc (AD) patří mezi nejčastější příčiny demence s podílem až 60-80% na všech případech. Současná symptomatická léčba pouze mírní projevy nemoci a zpomaluje její progresi. Bohužel žádná efektivní léčba, které by cílila na příčinu onemocnění, není stále k dispozici. Dlouho se domnívalo, že příčinou AD jsou extracelulární depozita amyloid-beta peptidu (A β). Cílená léčba, která redukovala depozita A β , ale nepřinesla očekávané zlepšení symptomů a kýžené výsledky. S postupem času se zjistilo, že rozvoj AD začíná mnohem dříve, než se projeví první symptomy či možnost pozorovat depozita A β plaků. Proto se výzkum více začal zaměřovat na intracelulárně lokalizovaný A β a jeho toxický efekt na buněčné struktury. Postupně se začalo objevovat více a více studií, které popisují přítomnost A β v buňce (včetně buněčných organel jako jsou mitochondrie) a jeho negativní roli v ovlivnění různých fyziologických procesů.

Práce je zaměřena na mitochondriální enzymy, které jsou negativně ovlivněny A β , a proto reprezentují potenciální cíle v léčbě AD. Mezi tyto enzymy patří A β -vázající alkoholdehydrogenasa (ABAD), známá také jako 17 β -hydroxysteroid dehydrogenasa (17 β HSD10). Prezentovaná práce je zaměřena právě na tento enzym ABAD. Zatímco úvodní část práce je zaměřena na problematiku vývoje AD s postupným zaměřením na vybrané mitochondriální enzymy, přehledový článek se soustředí na vybrané potenciálně účinné farmakofory benzothiazolů centrální nervové soustavy. Experimentální část práce popisuje návrh, přípravu a hodnocení malých molekul, které cílí na enzym ABAD. Strukturní předlohy jsou odvozeny od struktury frentizolu, chemických struktur vybraných z databází nebo kombinují předlohy pro další enzymy s částečným navázáním na „multi-target-directed“ strategii, kde jedna molekula ovlivňuje více biologických cílů.

Kolem 90 sloučenin bylo navrženo, připraveno a otestováno na inhibici aktivity enzymu ABAD. Připravený set sloučenin poskytl důležitá data, pro vyhodnocení vztahu mezi strukturou a účinkem s tím, že bylo popsáno několik účinných inhibitorů ABAD pro další studie. Účinné sloučeniny jsou dále hodnoceny a testovány na další vhodné cíle pomocí vybraných in vitro / in vivo metodik.